

審議結果報告書

令和6年12月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] リジュセアミニ点眼液0.025%
[一般名] アトロピン硫酸塩水和物
[申請者名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年2月28日

[審議結果]

令和6年12月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年11月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] リジュセアミニ点眼液 0.025%
[一般名] アトロピン硫酸塩水和物
[申請者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年2月28日
[剤形・含量] 1 mL 中にアトロピン硫酸塩水和物 0.25 mg を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の近視の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]
近視の進行抑制

[用法及び用量]
通常、1回1滴、1日1回就寝前に点眼する。

[承認条件]
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] リジュセアミニ点眼液 0.025%
[一 般 名] アトロピン硫酸塩水和物
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 日
[剤形・含量] 1 mL 中にアトロピン硫酸塩水和物 0.25 mg を含有する点眼剤
[申請時の効能・効果] 近視の進行抑制
[申請時の用法・用量] 通常、1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前に点眼する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬であるアトロピン硫酸塩水和物（本薬）を 0.025% 含有する水性点眼剤である。本薬を有効成分とする眼科用剤として、本邦では、本薬を 1% 含有する眼軟膏剤及び点眼剤が「診断または治療を目的とする散瞳と調節麻痺」の効能・効果で承認されている。

近視は、平行光線が無調節状態の眼に入射したとき、網膜の前方に像を結ぶか、眼前有限距離にある点から発散する光線が網膜上に結像する眼の屈折状態と定義され、他覚的等価球面度数が -0.5 D 以上 -3.0 D 未満では弱度近視、 -3.0 D 以上 -6.0 D 未満では中等度近視、 -6.0 D 以上では強度近視に分類される (<https://www.myopiasociety.jp/member/guideline/> (最終確認日: 2024年9月12日))。近視は、6~8歳頃に発症し15~16歳頃まで進行することが多く (Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 7: CD004916)、屋外活動時間の減少、近業作業の増加等の生活スタイルの変化に伴い、本邦において近視人口は増加している (Ophthalmology 2016; 123: 1036-42)。強度近視は、網膜剥離、近視性黄斑症、緑内障等の視力障害を伴う重度の合併症のリスク因子とされているため (Lancet 2012; 379: 1739-48)、近視の進行を抑制することは、QOLの低下や視力障害を伴う重度の眼の合併症を予防することにつながると考えられるが、本邦において近視の進行抑制に対して承認された医薬品及び医療機器は存在しない。

近視に対する本薬点眼液の投与について、本薬 1%点眼液は近視の進行抑制効果を示すものの、瞳孔径及び調節に及ぼす影響が大きく、また、投与中止後に近視が急激に進行することが報告されている (Ophthalmology 2006; 113: 2285-91, Ophthalmology 2009; 116: 572-9)。その後、本薬濃度が1%より低濃度の点眼液でも近視の進行抑制効果を示し、本薬 1%点眼液より低濃度であっても近視に対する有用性があることが報告された (Ophthalmology 2012; 119: 347-54, Am J Ophthalmol 2014; 157: 451-7)。

本剤の近視の進行抑制に係る開発について、本邦では20██年██月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき、本剤の近視の進行抑制に係る有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において、2024年8月現在、本剤が承認されている国又は地域はないが、オーストラリア及び中国において本薬 0.01%点眼液が「小児における近視の進行抑制」の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のアトロピン硫酸塩水和物は日局収載品であり、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号: █████) が用いられる。原薬の規格及び試験方法として、日局アトロピン硫酸塩水和物の規格及び試験方法が設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中にアトロピン硫酸塩水和物 0.25 mg を含有する点眼剤である。製剤には、濃グリセリン、リン酸二水素ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、████、████及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入試験、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX調製、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX調製、充填、並びに包装・表示・試験・保管工程からなる。XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、並びにXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、並び
にXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧比	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
異物	規格及び試験方法
無菌性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、アルミピロー包装された製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定したアルミピロー包装開封後の安定性試験¹⁾の結果、開封済みアルミピロー又は遮光用投薬袋に入れて保存するとき3カ月間安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	30±2°C	35±5%RH	ポリエチレン製容器/ポリプロ	18 カ月
加速試験	/3 ロット	40±2°C	25%RH 以下	ピレンラベル/アルミピロー	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン製容器に充填、ポリプロピレンラベルを施し、アルミラミネートフィルムでピロー包装して室温で遮光保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXXXXXXX カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) アルミピロー包装のXXXXXXXXXX又は製剤を遮光用投薬袋に入れてXXXXXXXXXXで3カ月間保管（30±2°C/35±5%RH）された。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、効力を裏付ける試験に関する公表文献が提出された。提出された公表文献のうち主な公表文献の概要を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウスのレンズ誘発性近視モデルに対する作用 (J Proteome Res 2014; 13: 4647-58)

生後 10 日のマウスに -15 D レンズを装着することで近視を誘導したモデルに本薬 1% 点眼液を生後 24 日から生後 52 日まで点眼することで、屈折度数の低下及び眼軸の伸長が抑制された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の近視の進行抑制作用について、以下のように説明した。

近視は、平行光線が無調節状態の眼に入射したとき、網膜の前方に結像する状態であり、主に眼軸が伸長することに起因するとされている。眼軸が伸長する正確な機序は不明であるものの、網膜の外側に焦点が合う遠視性デフォーカスにより強膜のリモデリングが促進されることで、眼軸長が伸長すると考えられている (Eur J Ophthalmol 2021; 31: 853-83)。

アトロピンはムスカリン性アセチルコリン受容体に対する可逆的拮抗薬であり、M₁ から M₅ の 5 つのサブタイプいずれに対しても親和性を有する (Life Sci 1999; 64: 2351-8)。ムスカリン性アセチルコリン受容体は角膜、虹彩、毛様体、水晶体上皮、網膜、網膜色素上皮、脈絡膜、強膜等の様々な眼組織に分布している (Eye Contact Lens 2020; 46: 129-35)。マウスのレンズ誘発性近視モデルにおいて、本薬 1% 点眼液を点眼することで近視の進行抑制効果が示され (3.1.1 参照)、ヒヨコ及びアカゲザルの形態覚遮断近視²⁾モデルにおいて、本薬 0.25% 点眼液を点眼又は本薬 0.1% 溶液を硝子体内投与することで近視の進行抑制効果を示すことが報告されている (Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34: 205-15, Optom Vis Sci 1999; 76: 397-407)。近視の進行抑制に係るアトロピンの正確な作用機序は不明であるが、網膜又は強膜に存在するムスカリン性アセチルコリン受容体を介して強膜のリモデリングに直接的又は間接的に関与することで眼軸の伸長を抑制し、近視の進行抑制作用を示すと考えられている (Eye Contact Lens 2020; 46: 129-35)。

機構は、近視の進行抑制に係る本薬の作用機序は不明であるものの、複数の動物モデルにおいて本薬の近視の進行抑制効果が報告されていることから、本薬点眼による近視の進行抑制効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、ウサギを用いた反復点眼毒性試験におけるトキシコキネティクスの試験成績が提出された。当該試験における生体試料中のアトロピンの濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 0.008 ng/mL)。また、ラット、イヌ、サル及びウサギにおける分布及び代謝に関する公表文献が提出された。

2) 視覚を遮断することで実験的に近視を誘導するモデル

4.1 吸収

ウサギを用いた本薬の 39 週間反復点眼毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中アトロピンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-1)。

表 3 本薬反復点眼時の血漿中アトロピンの薬物動態パラメータ

測定時点	本薬濃度 (%)	性別 例数/群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} ^{b)} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} ^{b)} (ng·h/mL)
1 日目	0.05	雄 6	0.45 ± 0.11	0.08 (0.08, 0.08)	0.57 ± 0.17	0.47 ± 0.06	0.37 ± 0.06
		雌 6	0.48 ± 0.14	0.08 (0.08, 0.25)	0.62 ± 0.12 ^{c)}	0.52 ± 0.18	0.48 ± 0.16 ^{c)}
	0.18	雄 6	1.63 ± 0.41	0.17 (0.08, 0.25)	1.32 ± 1.33	2.23 ± 0.56	1.97 ± 0.61
		雌 6	1.36 ± 0.24	0.17 (0.08, 0.50)	0.67 ± 0.03 ^{c)}	1.87 ± 0.63	1.55 ± 0.52 ^{c)}
	1	雄 8	8.45 ± 2.55	0.25 (0.08, 0.50)	3.18 ± 1.06	17.3 ± 6.9	17.2 ± 7.0
		雌 8	8.40 ± 2.82	0.38 (0.08, 1.00)	3.02 ± 1.13 ^{d)}	22.7 ± 10.4	22.1 ± 11.7 ^{d)}
12 週目	0.05	雄 6	0.70 ± 0.16	0.08 (0.08, 0.08)	0.85 ± 0.10	0.65 ± 0.06	0.53 ± 0.07
		雌 6	0.62 ± 0.18	0.17 (0.08, 0.25)	0.81 ± 0.04	0.83 ± 0.26	0.68 ± 0.22
	0.18	雄 6	2.39 ± 0.63	0.08 (0.08, 0.25)	2.25 ± 3.56	4.72 ± 4.92	4.99 ± 6.68
		雌 6	1.93 ± 0.33	0.08 (0.08, 0.25)	1.76 ± 1.46	2.65 ± 0.90	2.40 ± 1.03
	1	雄 8	13.9 ± 2.4	0.08 (0.08, 0.50)	2.76 ± 0.21	35.3 ± 7.0	35.3 ± 7.0
		雌 8	12.0 ± 2.2	0.38 (0.08, 0.50)	3.08 ± 0.42	34.7 ± 12.4	34.9 ± 12.4
36 週目	0.05	雄 6	1.13 ± 0.66	0.08 (0.08, 0.08)	0.90 ± 0.11	0.81 ± 0.17	0.65 ± 0.12
		雌 6	0.88 ± 0.16	0.08 (0.08, 0.08)	0.94 ± 0.08	1.09 ± 0.36	0.84 ± 0.25
	0.18	雄 6	2.84 ± 0.35	0.08 (0.08, 0.08)	0.91 ± 0.07	2.74 ± 0.49	2.17 ± 0.39
		雌 6	2.04 ± 0.41	0.08 (0.08, 0.08)	1.38 ± 1.20	2.82 ± 0.43	2.33 ± 0.40
	1	雄 7	14.2 ± 1.1	0.25 (0.08, 0.25)	2.92 ± 0.23	37.4 ± 7.9	37.5 ± 7.9
		雌 8	12.8 ± 2.3	0.50 (0.08, 0.50)	2.93 ± 0.28	40.6 ± 10.4	40.7 ± 10.4

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 定量下限未満は 0 ng/mL として算出、c) 5 例、d) 7 例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

アルビノウサギの両眼に ³H 標識本薬 2%点眼液を単回点眼し、点眼 4 時間後までの眼組織中放射能濃度が検討された。いずれの組織³⁾においても、点眼 1 時間後に最高値を示した。組織中放射能濃度は、角膜が最も高く、続いて強膜、虹彩毛様体、房水、脈絡膜、網膜、硝子体液の順であった (Optom Vis Sci 1999; 76: 397-407)。

アルビノウサギ及び有色ウサギの両眼に、³H 標識本薬 2%点眼液を単回点眼し、虹彩中の放射能濃度が測定された。点眼 96 時間後における有色ウサギの虹彩中放射能濃度は、アルビノウサギと比較して約 8 倍高値を示し、本薬は虹彩中のメラニンに結合することが示唆された (Invest Ophthalmol 1976; 15: 671-3)。

アルビノラットに ³H 標識本薬 1.25~10 mg/kg を腹腔内投与し、投与 4 時間後までの組織中放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は検討されたいずれの組織⁴⁾においても投与 0.05 時間後に最高値を示した。投与 0.05 時間後において、肝臓及び腎臓における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 10 倍程度高値を示し、他の組織 (脂肪、心臓、脳) においても血漿中放射能濃度より高値であった。放射能の消失半減期は、血漿で最も短く (40~46 分)、脂肪で最も長かった (97~106 分) (Pharmacol Biochem Behav 1974; 2: 843-5)。

3) 角膜、房水、虹彩毛様体、硝子体液、強膜、脈絡膜及び網膜

4) 血漿、脳、脂肪、心臓、肝臓及び腎臓

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373: 230-6)

ウサギ (アトロピンエステラーゼ陽性 3 例及び陰性 6 例)、イヌ (3 例) 及びサル (3 例) の血漿に本薬 4.43 mmol/L を添加し、35°C で 24 時間インキュベーションしたとき、アトロピンエステラーゼ陽性のウサギでは、アトロピンのほとんどがトロパ酸に代謝されたが、アトロピンエステラーゼ陰性のウサギ、イヌ及びサルにおいては、ほとんどが未変化体として検出された。なお、添加 24 時間後におけるアトロピンエステラーゼ陽性のウサギにおけるトロパ酸濃度は、アトロピンエステラーゼ陰性のウサギ、イヌ及びサルと比較して 40 倍以上高値であった。

4.3.2 *In vivo* 代謝 (Invest Ophthalmol 1976; 15: 671-3)

ウサギの両眼に ³H 標識本薬 2% 溶液を単回点眼したとき、点眼 96 時間後の虹彩中にはアトロピンのみが検出された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は本薬の既存効能に対する承認時に評価済みであるが、点眼時の本薬の安全性評価を実施することを目的として、反復点眼毒性試験及び点眼局所刺激性試験の成績が提出された。提出された 2 試験において本薬点眼時の主な所見に差異は認められなかったため、反復点眼毒性試験成績のみを記載した。

5.1 反復投与毒性試験

長期間点眼時の本薬の安全性を評価するため、ウサギを用いた 39 週間反復点眼毒性試験が実施され、明らかな毒性所見は認められなかった (表 4)。

表 4 反復点眼毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	本薬濃度 (%)	主な所見	無毒性量 (%)	CTD
雌雄 幼若 (7 週齢) 有色ウサギ (Dutch)	点眼	39 週 (1 回/日) + 回復 4 週	0 ^{a)} 、0.05、0.18、1	≥0.05 : 散瞳 ^{b)} 回復性 : あり	1	4 2 3 2-1

a) 基剤

b) アトロピンの薬理作用によるものであり、毒性学的意義は低いと判断された。

5.2 不純物の評価

ICH Q3B ガイドラインにおける安全性の確認が必要な閾値を超えて製剤に含有される不純物であるトロパ酸について、一般毒性評価及び遺伝毒性評価が実施された。

5.2.1 トロパ酸の一般毒性

ウサギを用いた 39 週間反復点眼毒性試験において、本剤に含有されるトロパ酸濃度 (■ $\mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して 13.9 倍高い濃度で当該不純物を含有する本薬 0.18%点眼液を使用して一般毒性評価が実施され、明らかな毒性所見は認められなかった。

5.2.2 トロパ酸の遺伝毒性

本剤投与によるトロパ酸の 1 日曝露量が 1 mg 未満であり、*in silico* (Q)SAR による遺伝毒性評価が実施され、遺伝毒性の懸念はないことが示された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、毒性学的観点から点眼による本薬の臨床使用において、特段の懸念は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

生体試料中のアトロピン濃度は LC-MS/MS により測定された (定量下限 : 2 pg/mL)。

本薬の臨床試験において、0.0025%点眼液、0.005%点眼液、0.01%点眼液及び 0.025%点眼液が用いられ、海外第 II 相試験 (012701LT 試験) で使用された製剤と国内第 I 相試験 (012703LT 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (012702LT 試験) で使用された製剤では■が異なる。なお、国内臨床試験 (012703LT 試験及び 012702LT 試験) で使用された 0.025%製剤と市販予定製剤の処方は同一である。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、弱度から中等度の近視を有する日本人小児患者を対象とした第 I 相試験が提出された。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、マスバランス試験に関する公表文献が提出された。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合

ヒト血漿に本薬 (2~20 ng/mL) を添加し、限外ろ過法及び平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、本薬 2、5、10 及び 20 ng/mL でそれぞれ 44、39、35 及び 29%であり、本薬濃度の増加に伴い、血漿タンパク結合率は低下した。また、ヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクに対する本薬の結合率はそれぞれ 2 及び 42%であった (J Pharmacol Exp Ther 1990; 255: 1133-9)。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト血漿に本薬 4.43 mmol/L を添加し、35°Cで 24 時間インキュベートしたとき、主に未変化体が検出され (4.03 mmol/L)、トロパ酸がわずかに検出された (0.13 mmol/L) (Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373: 230-6)。

③薬物トランスポーターによる輸送

ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株を用いて、本薬 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の膜透過性を検討した結果、本薬の *efflux ratio*

(頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ($P_{app B \rightarrow A}$) の比) は 3.4 であり、P-gp 阻害剤 (Elacridar 1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 1.2 に低下したことから、本薬は P-gp の基質となることが示唆された (Drug Metab Dispos 2014; 42: 1411-22)。

ヒト OCT1、OCT2、OCT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各薬物トランスポーターに対する阻害剤⁵⁾非存在下又は存在下で本薬 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、OCT1、OCT2 及び OCT3 を介した本薬の取込みは阻害剤により低下したことから、本薬は OCT1、OCT2、OCT3 の基質であることが示唆された。一方で、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の取込みは阻害剤の有無で変化がなかったことから、本薬は MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された (Biol Chem 2017; 398: 237-49)。

④薬物トランスポーターの阻害作用

OCT1、OCT2、OCT3、MATE1 及び MATE-2K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型基質の細胞内取込みに対する本薬 (0.1~1000 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された結果、本薬は OCT1、OCT2、OCT3、MATE1 及び MATE-2K に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 3.1、37.9、42.9、17.7 及び 69.0 $\mu\text{mol/L}$) (Biol Chem 2017; 398: 237-49)。

以上の試験結果に加え、近視患者に本薬 0.025%点眼液を両眼に 1 日 1 回反復点眼したときの本薬の C_{max} (16.5 pg/mL (6.2.2 参照)) 及び本薬の血漿タンパク非結合型分率 (0.6~0.7 (6.2.1①参照)) を踏まえると、上記で検討された各薬物トランスポーターを介した薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

6.2.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2: 012703LT 試験)

弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の日本人患者 (薬物動態評価例数 10 例) を対象に、本薬 0.025% 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回夜 (19 時)、両眼に 7 日間点眼したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬点眼時の薬物動態パラメータ

測定日	例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (min)	$AUC_{0-60min}$ (pg·min/mL)
1 日目	10	19.7 ± 7.0	46 ± 20	939 ± 370
		17.2 (12.4, 33.3)	60 (5.0, 60)	817 (515, 1580)
7 日目	10	16.5 ± 3.6	54 ± 13	798 ± 188
		17.9 (11.3, 20.4)	60 (30, 60)	833 (545, 1020)

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (Clin Pharmacol Ther 1960; 1: 597-603)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 2 例) を対象に、¹⁴C 標識本薬 2 mg を筋肉内投与し、本薬のマスバランスが検討された。投与 48 時間後までの投与放射能に対する放射能の尿中排泄率は 85~88% であり、このうち未変化体排泄率は約 50%、代謝物であるトロバ酸の排泄率は 2%未満であった。投与 72 時間後までの投与放射能に対する放射能の糞中排泄率は 0.5%未満であり、投与 6 時間後までの呼気中には放射能は検出されなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬 0.025%点眼液を両眼に点眼したときの本薬の薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

5) OCT : 1-methyl-4-phenylpyridinium 1mmol/L、MATE : シメチジン 1 mmol/L

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 2 試験の成績が提出され、参考資料として、海外臨床試験 1 試験の成績が提出された (表 6)。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	012703LT 試験 5.3.3.2-2	I	弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の患者	10	本薬 0.025%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 7 日間 (治験薬点眼 I 期) 及び約 12 カ月間 (治験薬点眼 II 期) 点眼	薬物動態 安全性
	国内	012702LT 試験 5.3.5.1-1	II/III	弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の患者	299	プラセボ、本薬 0.01%点眼液又は本薬 0.025%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前、両眼に 24 カ月間 (治療 I 期) 及び 12 カ月間 (治療 II 期) 点眼	有効性 安全性
参考	海外	012701LT 試験 5.3.5.1-2	II	軽度から中等度の近視を有する 6~11 歳の患者	100	プラセボ、本薬 0.0025%点眼液、本薬 0.005%点眼液又は本薬 0.01%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前、両眼に 12 カ月間点眼	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 012703LT 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の日本人患者⁶⁾ (目標被験者数 10 例 (体重 30 kg 未満 : 3 例以上、体重 30 kg 以上 40 kg 未満 : 3 例以上、体重 40 kg 以上 : 3 例以上)) を対象に、本薬 0.025%点眼液の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が日本で実施された (薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照)。

本試験は、観察期 (1~14 日)、治験薬点眼 I 期 (7 日) 及び治験薬点眼 II 期 (約 12 カ月) から構成された。

用法・用量について、観察期終了後、治験薬点眼 I 期として、本薬 0.025%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回夜 (19 時)、両眼に 7 日間点眼した後、治験薬点眼 II 期として、本薬 0.025%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前、両眼に約 12 カ月間点眼するとされた。

治験薬が投与された 10 例が安全性解析対象集団とされた。治験薬点眼 I 期において中止例は認められず、治験薬点眼 II 期において中止例は 1 例 (中止理由 : 併用禁止薬の使用) であった。

治験薬点眼 I 期及び II 期における有害事象は 60% (6/10 例) に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は 40% (4/10 例 : グレア 3 例、視力障害 1 例) に認められた。

7.1.2 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 012702LT 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の日本人患者⁶⁾ (目標被験者数 288 例⁷⁾、各群 96 例) を対象

6) 次の主な選択基準を満たす患者が対象とされた。なお、近視の進行抑制を目的としたコンタクトレンズ及び薬剤を使用したことがある患者は除外された。

①調節麻痺下における両眼の他覚的等価球面度数が -1.0 D から -6.0 D である。

②両眼において、スクリーニング前 1 年以内に屈折検査で近視の進行が認められる (目安として等価球面度数が 0.5 D 以上悪化)。

7) 本薬 0.01%群とプラセボ群の比較において、24 カ月後の調整麻痺下における他覚的等価球面度数の変化量の群間差を 0.57 D、標準偏差を 0.8 D と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力が 90%となる必要症例数は t 検定に基づき各群 43 例と算出された。なお、本薬 0.025%群では期待される用量反応性により本薬 0.01%群と同じ目標症例数を設定すれば十分な検出力が得られると想定されたこと、副次評価項目である 12 カ月後の調整麻痺下における他覚的等価球面度数の変化量に対する検定の検出力を確保すること、及び中止率を 10%と想定したことから、目標症例数は 288 例 (各群 96 例) と設定された。

に、本薬点眼液の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本で実施された。

本試験は観察期（1～14日）、治療Ⅰ期（24カ月）及び治療Ⅱ期（12カ月）から構成された。被験者は、観察期終了後に、治療Ⅰ期の投与群として、プラセボ群、本薬0.01%群又は本薬0.025%群でそれぞれ1:1:1の比で無作為に割り付けられ、治療Ⅱ期の投与群として、治療Ⅰ期が本薬0.01%群の被験者は、プラセボ群又は本薬0.01%群にそれぞれ1:1の比で、治療Ⅰ期が本薬0.025%群の被験者は、プラセボ群又は本薬0.025%群にそれぞれ1:1の比で、治療Ⅰ期がプラセボ群の被験者は、プラセボ群、本薬0.01%群又は本薬0.025%群にそれぞれ2:1:1の比で無作為に割り付けられた⁸⁾。

用法・用量について、治療Ⅰ期では、二重遮蔽下でプラセボ、本薬0.01%点眼液又は本薬0.025%点眼液をそれぞれ1回1滴、1日1回就寝前、両眼に24カ月間点眼するとされ、治療Ⅱ期では、二重遮蔽⁹⁾下でプラセボ、本薬0.01%点眼液又は本薬0.025%点眼液をそれぞれ1回1滴、1日1回就寝前、両眼に12カ月間点眼するとされた（図1）。

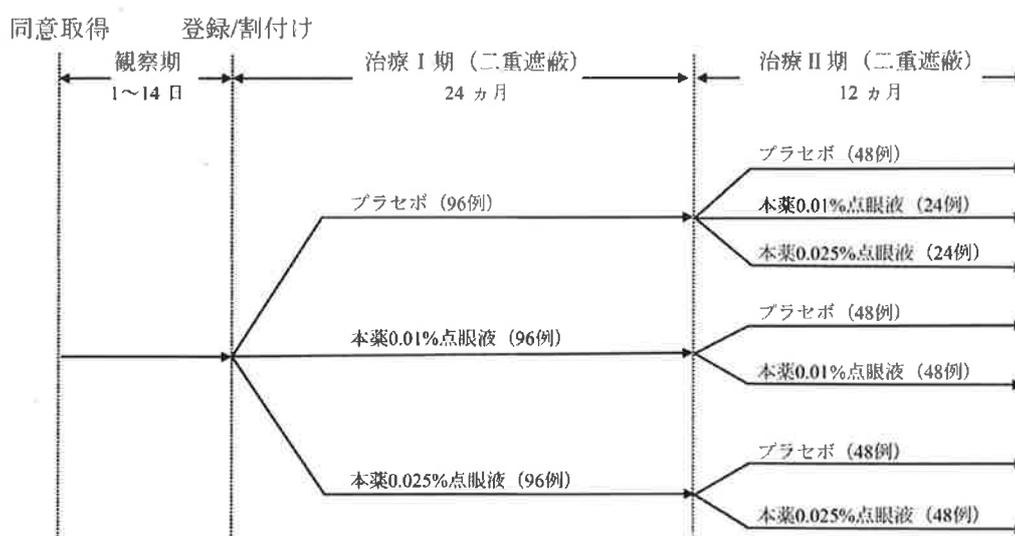


図1 試験デザイン (012702LT 試験)

無作為化され治験薬が投与された299例（プラセボ群99例、本薬0.01%群99例、本薬0.025%群101例）が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。

治療Ⅰ期における試験中止例は39例（プラセボ群9例、本薬0.01%群15例、本薬0.025%群15例）、投与中止例は4例（プラセボ群2例、本薬0.01%群1例、本薬0.025%群1例）であり、主な中止理由は同意撤回37例（プラセボ群9例、本薬0.01%群14例、本薬0.025%群14例）、有害事象1例（本薬0.025%群1例）、その他1例（本薬0.01%群1例）であった。治療Ⅱ期への移行例は256例（P/P群43例、P/0.01%群24例、P/0.025%群21例、0.01%/P群43例、0.01%/0.01%群40例、0.025%/P群41例、0.025%/0.025%群44例）であり、治療Ⅱ期における試験中止例は16例（P/P群2例、P/0.01%群3例、P/0.025%群2例、0.01%/P群2例、0.01%/0.01%群6例、0.025%/P群0例、0.025%/0.025%群1例）であり、主な中止理由は同意撤回15例（P/P群2例、P/0.01%群3例、P/0.025%群2例、0.01%/P群1例、0.01%/0.01%群6例、0.025%/P群0例、0.025%/0.025%群1例）であった。

8) 年齢区分（5～7歳、8～9歳、10～11歳、12～15歳の4区分）が割付因子とされた。

9) 投与24カ月時点でのデータ固定後に開鍵されたが、治療Ⅱ期以降も治験責任医師、治験分担医師、被験者及び医療機関の治験関係者に対する遮蔽性は維持された。

有効性¹⁰⁾について、主要評価項目とされた投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺¹¹⁾下の他覚的等価球面度数¹²⁾の変化量は表 7 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群の優越性が検証された。36 カ月後までのベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 7 投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (012702LT 試験、FAS)

	他覚的等価球面度数		他覚的等価球面度数 の変化量 ^{a),b)}	群間差 [95%CI] ^{b)}	p 値 ^{b),c)}
	ベースライン	投与 24 カ月後			
プラセボ群	-3.14 ± 1.13 (99)	-4.78 ± 1.40 (93)	-1.64 ± 0.06		
本薬 0.01%群	-3.01 ± 1.12 (99)	-4.31 ± 1.27 (86)	-1.30 ± 0.06	0.34 [0.17, 0.51]	<0.0001
本薬 0.025%群	-3.08 ± 1.05 (101)	-4.12 ± 1.37 (87)	-1.01 ± 0.06	0.64 [0.47, 0.81]	<0.0001

平均値±標準偏差 (評価例数)

- a) 最小二乗平均値±標準偏差
 b) ベースラインの他覚的等価球面度を共変量、投与群、時点、投与群と時点の交互作用並びにベースラインの他覚的等価球面度数と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした MMRM による解析。自由度調整法は Kenward-Roger 法とされ、共分散構造は Variance Components が想定された。
 c) 有意水準両側 5%。閉手順を用いて検定の多重性が調整され、最初にプラセボ群と本薬 0.025%群の比較を行い、統計学的に有意な差が認められた場合のみプラセボ群と本薬 0.01%群の比較が行われた。

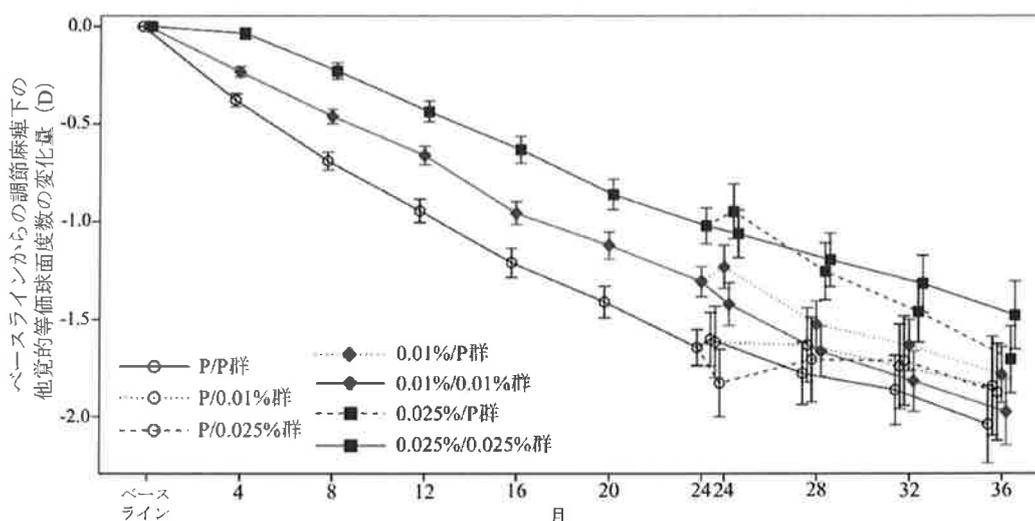


図 2 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の経時推移 (012702LT 試験、平均値±標準偏差、OC、FAS)

治療 I 期において、有害事象はプラセボ群 73.7% (73/99 例)、本薬 0.01%群 81.8% (81/99 例)、本薬 0.025%群 83.2% (84/101 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 3.0% (3/99 例：ウイルス性咽頭炎、COVID-19 及びカンピロバクター胃腸炎各 1 例)、本薬 0.01%群 1.0% (1/99 例：単径ヘルニア)、本薬 0.025%群 3.0% (3/101 例：COVID-19 2 例及び上腕骨折 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、プラセボ群 1.0% (1/99 例)、本薬 0.01%群 5.1% (5/99 例)、本薬 0.025%群 16.8% (17/101 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、羞明 (プラセボ群 1 例、本薬 0.01%群 4

10) 有効性評価はベースラインの他覚的等価球面度数で近視がより進行している眼 (有効性評価眼) を対象に行われた。なお、左右の眼の他覚的等価球面度数が同値の場合は右眼を有効性評価眼とされた。

11) 調節麻痺薬である 1%シクロペントラート塩酸塩点眼液を 5 分間隔で 2 回点眼し、最終点眼から 45 分後に調節麻痺の状態を確認し、治験責任 (分担) 医師が不十分と判断した場合は、さらに 1 回点眼することとされた。

12) オートレフケラトメーターを用いて、球面度数及び円柱度数を各眼 5 回ずつ測定し、測定ごとの球面度数及び円柱度数の結果から次の式を用いて他覚的等価球面度数をそれぞれ算出し、各眼 5 回の他覚的等価球面度数の平均値が算出された。当該平均値が解析に用いられた。

「他覚的等価球面度数=球面度数+円柱度数×1/2」

例、本薬 0.025%群 11 例、以下同順)、視力障害 (0 例、0 例、3 例)、霧視 (0 例、0 例、2 例)、頭痛 (0 例、1 例、2 例) であった。

治療Ⅱ期において、有害事象は P/P 群 53.5% (23/43 例)、P/0.01%群 58.3% (14/24 例)、P/0.025%群 52.4% (11/21 例)、0.01%/P 群 69.8% (30/43 例)、0.01%/0.01%群 55.0% (22/40 例)、0.025%/P 群 51.2% (21/41 例)、0.025%/0.025%群 56.8% (25/44 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は P/P 群 2.3% (1/43 例：上肢骨折) に認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、P/0.025%群 9.5% (2/21 例：視力障害及び瞳孔障害各 1 例)、0.01%/0.01%群 2.5% (1/40 例：羞明) に認められた。

7.2 参考資料

7.2.1 海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-2 : 012701LT 試験<2017年11月~2020年4月>)

軽度から中等度の近視を有する 6~11 歳の外国人患者¹³⁾ (目標被験者数 100 例¹⁴⁾、各群 25 例) を対象に、本薬点眼液の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験がシンガポールで実施された。

本試験は治療期 (12 カ月) 及び後観察期 (6 カ月) から構成された。

用法・用量について、被験者をプラセボ群、本薬 0.0025%群、本薬 0.005%群及び本薬 0.01%群にそれぞれ 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた¹⁵⁾後、治療期において、二重遮蔽下でプラセボ、本薬 0.0025%点眼液、本薬 0.005%点眼液又は本薬 0.01%点眼液をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前、両眼に 12 カ月間点眼するとされた。後観察期では治験薬投与を行わず、投与 12 カ月後からの近視の進行が評価された。

無作為化され治験薬が投与された 100 例 (プラセボ群 26 例、本薬 0.0025%群 24 例、本薬 0.005%群 24 例、本薬 0.01%群 26 例、以下同順) のうち、1 例¹⁶⁾ (本薬 0.01%群) を除く 99 例 (26 例、24 例、24 例、25 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治療期における中止例は 2 例 (本薬 0.0025%群) であり、中止理由は有害事象及び同意撤回各 1 例であった。後観察期における中止例は 3 例 (本薬 0.01%群) であり、中止理由はその他 (COVID-19 の感染拡大による影響) であった。

有効性¹⁰⁾について、主要評価項目とされた投与 12 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺¹⁷⁾下の他覚的等価球面度数¹²⁾の変化量は表 8 のとおりであり、本薬 0.005%群及び本薬 0.01%群ではプラセボ群と比較して他覚的等価球面度数の悪化を抑制する傾向が認められた。18 カ月後までのベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の推移は図 3 のとおりであった。

13) 次の主な選択基準を満たす患者が対象とされた。なお、近視の進行抑制を目的としたコンタクトレンズ及び薬剤を使用したことがある患者は除外された。

①調節麻痺下における両眼の他覚的等価球面度数が、-1.0 D から -6.0 D (-1.0 D は含まれず、-6.0 D は含まれる)。

②両眼において、屈折検査又は眼鏡度数の変化から 12 カ月以内に等価球面度数が -0.5 D 以上の近視の進行が認められる又は推測される。

14) 主要評価項目である投与 12 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、本薬群の平均値を -0.43 D、プラセボ群の平均値を -0.76 D、共通の標準偏差を 0.5 D と仮定し、本薬群とプラセボ群間の統計学的有意差を 62.8% (有意水準両側 5%、t 検定) 及び 74.4% (有意水準両側 10%、t 検定) の検出力で検出するために必要な被験者数として各群 25 例と設定された。

15) 年齢区分 (6~7 歳、8~9 歳、10~11 歳の 3 区分) が割付因子とされた。

16) 治験薬投与開始後、同意取得の不備が発覚したため試験が中止されるとともに、すべての解析対象から除外された。

17) 調節麻痺薬である 0.5% proparacaine 点眼液を 1 滴点眼した後、1%シクロペントラート点眼液を 5 分間隔で 3 回点眼された。

表 8 投与 12 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量
(012701LT 試験、FAS)

	他覚的等価球面度数		他覚的等価球面度数 の変化量 ^{a), b)}	群間差 [95%CI] ^{b)}
	ベースライン	投与 12 カ月後		
プラセボ群	-3.93 ± 1.13 (26)	-4.48 ± 1.13 (26)	-0.60 ± 0.06	
本薬 0.0025%群	-3.00 ± 1.11 (24)	-3.61 ± 1.18 (22)	-0.49 ± 0.07	0.11 [-0.08, 0.29]
本薬 0.005%群	-3.80 ± 1.35 (24)	-4.13 ± 1.23 (24)	-0.37 ± 0.07	0.23 [0.06, 0.41]
本薬 0.01%群	-3.25 ± 1.11 (25)	-3.64 ± 0.95 (25)	-0.35 ± 0.06	0.25 [0.07, 0.43]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) ベースラインの他覚的等価球面度数を共変量とした MMRM による解析。

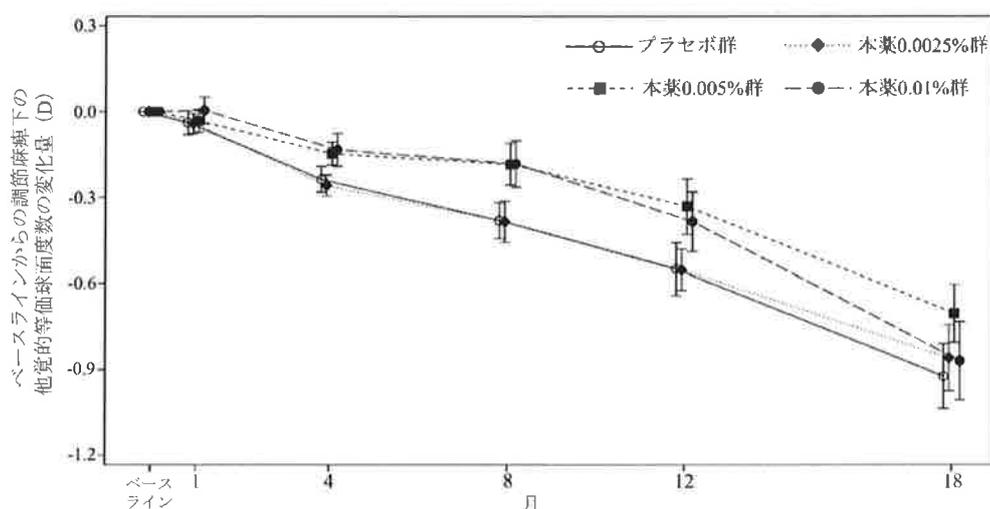


図 3 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の経時推移
(012701LT 試験、平均値 ± 標準誤差、OC、FAS)

有害事象はプラセボ群 7.7% (2/26 例)、本薬 0.0025%群 37.5% (9/24 例)、本薬 0.005%群 58.3% (14/24 例)、本薬 0.01%群 44.0% (11/25 例) に認められた。死亡例を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、本薬 0.0025%群 8.3% (2/24 例：眼痛及び眼痛・グレア・霧視各 1 例)、本薬 0.01%群 8.0% (2/25 例：グレア) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (012702LT 試験) の試験計画の設定根拠について、以下のように説明した。

本邦において、近視の進行抑制に対して承認を取得した医薬品及び医療機器は存在しないことから、012702LT 試験ではプラセボに対する本薬点眼液の優越性を検証することとした。

対象患者について、近視は 6~8 歳頃に発症し、15~16 歳頃まで進行することが多いとされること (Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 7: CD004916) に加え、検査観察の実施可能な年齢や、フォローアップの期間を考慮し、5 歳以上 15 歳以下の患者を対象とした。また、本薬点眼液は近視の進行抑制を目的としていることから、両眼において、スクリーニング前 1 年以内の屈折検査で等価球面度数が 0.5 D 以上悪化した弱度から中等度の進行性の近視を有する患者を対象とした。

012702LT 試験における主要評価項目は、以下の点を踏まえ、投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量と設定した。

- WHO による報告において、アトロピン点眼液の近視に対する治療反応性は、投与 2 年後の他覚的等価球面度数の変化量に基づき評価し、治療の継続又は中止を選択することとされていること (WHO. The impact of myopia and high myopia)。
- 他覚的等価球面度数は客観的な評価が可能な指標であり、臨床現場でも近視進行の指標として測定が実施されていること。

また、本薬点眼液の点眼終了後の近視の悪化の程度及び 2 年を超えて本薬点眼液を点眼した場合の有効性及び安全性を評価するため、治療 I 期終了後 12 カ月間を、プラセボを投与又は治療 I 期と同じ濃度の本薬点眼液を継続して投与する治療 II 期として設定した (図 1)。

その上で申請者は、012702LT 試験の結果を踏まえ、近視の抑制に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

主要評価項目とした投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、プラセボ群に対する本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群の優越性が検証された (表 7)。

なお、治療 I 期では中止例が多く認められたこと (7.1.2 参照)、及び本薬 1%点眼液では投与中止後に近視が急激に進行することがあることが報告されており (Ophthalmology 2006; 113: 2285-91、Ophthalmology 2009; 116: 572-9)、本薬 0.01%点眼液及び本薬 0.025%点眼液においても当該現象が生じる可能性が否定できないと考えた。このことから、主要評価項目である投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、主解析では欠測値はランダムな欠測である (Missing at random) と仮定していることに対して、欠測値の補完方法を変えた感度解析 (Missing not at random を仮定した Tipping point 解析) により、中止例が有効性評価に及ぼす影響を検討した。検討にあたって、投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群の欠測例における Missing at random を仮定して算出した変化量にそれぞれ -0.75 D 及び -2.69 D を加えたところ、p 値が 0.05 を上回ったことから、当該値が Tipping point とされた。得られた Tipping point (-0.75 D 及び -2.69 D) を主解析での本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群における他覚的等価球面度数の変化量の推定値 (それぞれ -1.30 D 及び -1.01 D (表 7 参照)) に加えた値 (それぞれ -2.05 D 及び -3.70 D) は、いずれもプラセボ群での投与 24 カ月後におけるベースラインからの他覚的等価球面度数の変化量の推定値 (-1.64 D (表 7 参照)) を下回っており、治療 II 期における調節麻痺下の他覚的等価球面度数の経時推移等から (図 2)、本剤投与中止後に、他覚的等価球面度数の変化量がプラセボ群を下回る可能性は低く、Tipping Point は臨床的に想定されない値であると考えられることから、主解析の結果は頑健であると判断した。

また、副次評価項目の結果は表 9 のとおりであった。

表 9 副次評価項目の結果 (012702LT 試験、FAS)

評価項目	プラセボ群	本薬 0.01%群	本薬 0.025%群
投与 12 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 ^{a)}	-0.95 ± 0.06	-0.66 ± 0.06	-0.44 ± 0.06
投与 24 カ月後におけるベースラインからの眼軸長の変化量 ^{a)}	0.74 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.51 ± 0.02
投与 24 カ月後における調節麻痺下の他覚的等価球面度数がベースラインと比較して 1.0 D 以上進行した割合 ^{b)}	79.6 (74/93)	64.0 (55/86)	46.0 (40/87)

a) 最小二乗平均±標準誤差。ベースライン値を共変量、投与群、時点、投与群と時点の交互作用並びにベースラインの値と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした MMRM により算出された。

b) % (該当例数/評価例数)。

012702LT 試験における背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果は表 10 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群でプラセボ群を上回る有効性を示した。

表 10 背景因子別の投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (012702LT 試験)

背景因子	プラセボ群		本薬 0.01%群		本薬 0.025%群		プラセボ群との群間差 [95%CI]		
	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	本薬 0.01%群	本薬 0.025%群	
全体集団	-3.14 ± 1.13 (99)	-1.65 ± 0.90 (93)	-3.01 ± 1.12 (99)	-1.31 ± 0.71 (86)	-3.08 ± 1.05 (101)	-1.02 ± 0.86 (87)	0.34 [0.10, 0.58]	0.62 [0.36, 0.88]	
年齢	5-9 歳	-3.04 ± 1.03 (55)	-1.88 ± 0.86 (52)	-2.79 ± 1.00 (55)	-1.60 ± 0.63 (52)	-3.05 ± 0.97 (56)	-1.36 ± 0.87 (52)	0.28 [-0.01, 0.57]	0.53 [0.19, 0.86]
	10-15 歳	-3.28 ± 1.24 (44)	-1.35 ± 0.86 (41)	-3.30 ± 1.20 (44)	-0.86 ± 0.59 (34)	-3.12 ± 1.15 (45)	-0.53 ± 0.58 (35)	0.48 [0.14, 0.83]	0.82 [0.48, 1.16]
性別	男性	-3.41 ± 1.25 (38)	-1.57 ± 1.00 (37)	-2.95 ± 1.19 (45)	-1.26 ± 0.73 (41)	-3.20 ± 1.10 (38)	-1.00 ± 0.73 (31)	0.32 [-0.07, 0.71]	0.58 [0.16, 0.99]
	女性	-3.00 ± 1.02 (61)	-1.69 ± 0.83 (56)	-3.07 ± 1.06 (54)	-1.36 ± 0.69 (45)	-3.01 ± 1.04 (63)	-1.04 ± 0.95 (52)	0.33 [0.03, 0.64]	0.65 [0.31, 0.99]
他覚的等価球面度数	-3.0 D 未満	-4.10 ± 0.82 (47)	-1.59 ± 0.98 (43)	-4.17 ± 0.84 (39)	-1.14 ± 0.72 (33)	-4.00 ± 0.72 (48)	-1.05 ± 0.82 (41)	0.45 [0.05, 0.86]	0.54 [0.15, 0.94]
	-3.0 D 以上	-2.28 ± 0.48 (52)	-1.69 ± 0.82 (50)	-2.26 ± 0.40 (60)	-1.41 ± 0.69 (53)	-2.25 ± 0.40 (53)	-1.00 ± 0.91 (46)	0.28 [-0.02, 0.57]	0.69 [0.34, 1.04]
眼軸長	24.5 mm 未満	-2.71 ± 0.85 (52)	-1.78 ± 0.93 (48)	-2.61 ± 0.86 (48)	-1.63 ± 0.56 (44)	-2.59 ± 0.82 (47)	-1.13 ± 1.02 (41)	0.16 [-0.17, 0.48]	0.65 [0.24, 1.06]
	24.5 mm 以上	-3.62 ± 1.21 (47)	-1.50 ± 0.85 (45)	-3.37 ± 1.20 (50)	-1.00 ± 0.71 (41)	-3.50 ± 1.05 (54)	-0.92 ± 0.70 (46)	0.51 [0.17, 0.84]	0.58 [0.26, 0.90]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

012702LT 試験における投与 36 カ月後における各評価項目の結果は表 11 のとおりであった。投与 36 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、0.01%/0.01%群及び 0.025%/0.025%群における P/P 群との群間差 [95%CI] は、それぞれ 0.06 [-0.47, 0.60] 及び 0.56 [0.04, 1.09] であり、0.025%/0.025%群においては P/P 群を上回る傾向が認められた。また、投与 36 カ月後における調節麻痺下の他覚的等価球面度数がベースラインと比較して 1.0 D 以上進行した割合について、0.01%/0.01%群では P/P 群と明確な差異は認められなかったものの、0.025%/0.025%群では P/P 群と比較して低かった。

表 11 投与 36 カ月後における各評価項目の結果 (012702LT 試験)

評価項目	P/P 群	P/0.01%群	P/0.025%群	0.01%/P 群	0.01%/0.01%群	0.025%/P 群	0.025%/0.025%群
ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 ^{a)}	-2.04 ± 1.27	-1.84 ± 1.16	-1.87 ± 1.05	-1.79 ± 0.91	-1.97 ± 0.99	-1.71 ± 1.10	-1.48 ± 1.12
ベースラインからの眼軸長の変化量 ^{a)}	0.96 ± 0.52	0.90 ± 0.50	0.84 ± 0.44	0.89 ± 0.41	0.93 ± 0.45	0.83 ± 0.49	0.72 ± 0.46
調節麻痺下の他覚的等価球面度数がベースラインと比較して 1.0 D 以上進行した割合 ^{b)}	80.5 (33/41)	71.4 (15/21)	83.3 (15/18)	80.5 (33/41)	82.4 (28/34)	68.3 (28/41)	59.5 (25/42)

a) 平均値 ± 標準偏差

b) % (該当例数/評価例数)

以上より、012702LT 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤の近視の進行抑制に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

012702LT 試験の試験計画 (対照、対象患者、主要評価項目及び投与期間) について大きな問題はない。

その上で、012702LT 試験の次の結果等を踏まえると、近視の進行抑制に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 主要評価項目とされた投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、プラセボ群に対する本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群の優越性が検証されたこと。
- 近視の進行は主に眼軸長の伸長による影響が大きいと考えられているが（小児の近視 診断と治療、三輪書店;2023. p39-70）、投与 24 カ月後におけるベースラインからの眼軸長の変化量について、本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して変化量が減少する傾向が認められたこと。また、その他の副次評価項目の結果から、主要評価項目の結果が支持されていること。
- 投与 36 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、0.025%/0.025%群において P/P 群を上回る傾向が認められ、調節麻痺下の他覚的等価球面度数がベースラインと比較して 1.0 D 以上進行した割合について、P/P 群と比較して 0.025%/0.025%群で低い傾向であったこと。

7.R.2 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績並びに以下の 7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項の検討結果から、本剤投与に当たっては、特に羞明等の本薬の散瞳効果に伴う事象の発現について注意する必要があるものの、各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明した。

国内第 I 相試験（012703LT試験）において、有害事象は60%（6/10例）に認められ、2例以上に認められた有害事象は、グレア、視力障害（各4例）及び発熱（2例）であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、グレア30.0%（3/10例）及び視力障害10.0%（1/10例）であり、いずれの事象も重症度は軽度であり、無処置で転帰は回復であった。

国内第 II/III 相試験（012702LT試験）の治療 I 期及び治療 II 期における有害事象の発現状況の概要は表12のとおりであった。012702LT試験の治療 I 期において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、本薬0.01%群及び本薬0.025%群で認められた重篤な有害事象（COVID-19 2例、兎径ヘルニア及び上腕骨骨折各1例）は、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治療 I 期において認められた投与中止に至った有害事象のうち、本薬0.01%群の羞明1例、本薬0.025%群のグレア、視力障害及び羞明各1例は治験薬との因果関係ありと判断された。治療 II 期ではP/P 群以外において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（0.01%/0.01%群：羞明1例、P/0.025%群：視力障害及び瞳孔障害各1例）は、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

表 12 有害事象の発現状況 (012702LT 試験、安全性解析対象集団)

	治療Ⅰ期			治療Ⅱ期						
	プラセボ 群	本薬 0.01%群	本薬 0.025%群	P/P 群	P/0.01% 群	P/0.025% 群	0.01% /P 群	0.01% /0.01%群	0.025%/P 群	0.025%/ 0.025%群
評価例数	99	99	101	43	24	21	43	40	41	44
すべての有害事象	73 (73.7)	81 (81.8)	84 (83.2)	23 (53.5)	14 (58.3)	11 (52.4)	30 (69.8)	22 (55.0)	21 (51.2)	25 (56.8)
重篤な有害事象	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係がありとされた有害事象	1 (1.0)	5 (5.1)	17 (16.8)	0	0	2 (9.5)	0	1 (2.5)	0	0
主な有害事象 ^{a)}										
アレルギー性結膜炎	11 (11.1)	14 (14.1)	15 (14.9)	4 (9.3)	1 (4.2)	2 (9.5)	2 (4.7)	3 (7.5)	2 (4.9)	1 (2.3)
麦粒腫	8 (8.1)	10 (10.1)	7 (6.9)	1 (2.3)	0	1 (4.8)	0	1 (2.5)	0	3 (6.8)
羞明	2 (2.0)	4 (4.0)	11 (10.9)	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
霰粒腫	3 (3.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	3 (7.0)	0	0	3 (7.0)	0	0	1 (2.3)
結膜炎	0	4 (4.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0	1 (4.2)	0	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
眼充血	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	3 (3.0)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	0
上咽頭炎	25 (25.3)	35 (35.4)	34 (33.7)	4 (9.3)	2 (8.3)	3 (14.3)	13 (30.2)	5 (12.5)	1 (2.4)	7 (15.9)
湿疹	5 (5.1)	10 (10.1)	4 (4.0)	1 (2.3)	1 (4.2)	0	0	1 (2.5)	0	3 (6.8)
COVID-19	7 (7.1)	8 (8.1)	5 (5.0)	9 (20.9)	3 (12.5)	2 (9.5)	5 (11.6)	6 (15.0)	10 (24.4)	10 (22.7)
発熱	11 (11.1)	4 (4.0)	6 (5.9)	4 (9.3)	0	0	3 (7.0)	1 (2.5)	2 (4.9)	1 (2.3)
季節性アレルギー	8 (8.1)	8 (8.1)	7 (6.9)	0	1 (4.2)	3 (14.3)	3 (7.0)	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.3)
インフルエンザ	4 (4.0)	7 (7.1)	8 (7.9)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (1.0)	7 (7.1)	4 (4.0)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.5)	2 (4.9)	0
ざ瘡	5 (5.1)	6 (6.1)	8 (7.9)	2 (4.7)	2 (8.3)	2 (9.5)	1 (2.3)	2 (5.0)	1 (2.4)	0
頭痛	3 (3.0)	5 (5.1)	5 (5.0)	2 (4.7)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	7 (7.1)	4 (4.0)	6 (5.9)	1 (2.3)	1 (4.2)	2 (9.5)	1 (2.3)	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.3)
副鼻腔炎	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	5 (5.1)	3 (3.0)	2 (2.0)	0	0	1 (4.8)	2 (4.7)	1 (2.5)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	0	0	0
鼻炎	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (4.7)	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.3)
レンサ球菌感染	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (2.3)	0	1 (4.8)	1 (2.3)	0	0	0
手皮膚炎	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (4.9)	1 (2.3)
節足動物刺傷	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
外耳炎	0	2 (2.0)	3 (3.0)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	0	0	2 (4.5)
蕁麻疹	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (2.3)	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.4)	0
黴菌	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
挫傷	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	2 (4.7)	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
咽頭炎	1 (1.0)	0	4 (4.0)	2 (4.7)	0	0	0	1 (2.5)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 個別の事象はいずれかの群で3例以上認められた事象を記載

以上より、012703LT 試験及び 012702LT 試験の成績を踏まえると、近視患者に対する本剤の安全性に大きな問題は認められていないと考える。

機構は、以下のよう考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、近視患者に対する本剤の安全性に重大な懸念は示されておらず、以下の項で検討する事象について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。以下の項では、臨床試験においてプラセボ投与時と比較して本薬点眼液投与時に多く認められた事象及び本薬の薬理作用から懸念される事象について、その発現状況や注意喚起の必要性について、引き続き議論する。

7.R.2.2 羞明、グレアについて

申請者は、本剤点眼時の羞明及びグレアの発現リスク等について、以下のように説明した。

本剤投与時における羞明及びグレアの発現は、本薬による散瞳に伴い光の入射量が増加したことに起因すると考えられる。

本薬点眼液投与時における羞明は、012702LT 試験の治療Ⅰ期において15例（本薬0.01%群4例及び本薬0.025%群11例）、治療Ⅱ期において1例（0.01%/0.01%群）に認められた。012702LT 試験で認められた羞明の重症度は軽度15例、中等度1例であり、3例（軽度2例及び中等度1例）を除き本薬の投与は継続され、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

本薬点眼液投与時におけるグレアは、012703LT 試験において4例、012702LT 試験の治療Ⅰ期において1例（本薬0.025%群）に認められ、重症度は軽度が4例（012703LT 試験）、中等度が1例（012702LT 試験治療Ⅰ期）であり、中等度の1例で治験中止に至ったが、その他は本薬の投与が継続され、いずれも改善又は回復した。

以上より、羞明及びグレアの発現により本剤の治療継続が困難となる可能性は低く、添付文書において、本剤点眼後に羞明等の散瞳効果に伴う事象が発現した場合は、その症状が回復するまで落下の恐れのある遊具、機械類の操作等には従事させないよう注意喚起するとともに、必要に応じてサングラス等の使用や太陽光や強い光を直接見ないように注意喚起することで、当該事象のリスクは管理可能と考える。なお、本剤の適正使用推進のために、医療関係者向け資材及び患者向け資材を作成の上、羞明、グレア等の散瞳効果に伴う事象の発現状況や発現時の対策等について情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬理作用を踏まえると、本剤投与時に、羞明、グレア等の散瞳効果に伴う事象の発現リスクがあると考えられるものの、臨床試験における発現状況を踏まえると、本剤投与による羞明及びグレアの発現が临床上重大な問題となる可能性は低いと考える。したがって、添付文書において、羞明及びグレア等の散瞳効果に伴う事象の発現状況を情報提供するとともに、本剤点眼後に羞明等の散瞳効果に伴う事象が発現した場合は症状が消失するまで機械類の操作等には従事させないこと等について注意喚起することで、当該事象のリスクは管理可能と判断し、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

近視は、他覚的等価球面度数が -0.5D 以上とされており、強度近視は、網膜剥離、近視性黄斑症、緑内障等の視力障害を伴う重度の合併症のリスクファクターとされている（Lancet 2012; 379: 1739-48）。近視の進行を抑制することが、QOLの低下や視力障害を伴う重度の眼の合併症を予防することにつながると考えられ、本邦においては、近視の進行を抑制する目的で、本薬点眼液、オルソケラトロジー、多焦点ソフトコンタクトレンズ等が使用されている実態があるが、いずれも近視の進行抑制に係る承認はされていない。

海外臨床試験成績やメタアナリシスの結果から、本薬0.01%点眼液は近視の進行抑制効果を示し、眼に対する安全性は、本薬0.1~1%点眼液と比較して良好であるとされ（Ophthalmology 2012; 119: 347-54、

Am J Ophthalmol 2014; 157: 451-7 等)、他の治療法よりも低濃度の本薬点眼液を優先して使用することが提案されている (Eye (Lond) 2019; 33: 3-13)。

本剤について、弱度から中等度の近視を有する 5~15 歳の患者を対象とした 012702LT 試験において、本薬 0.01%点眼液及び本薬 0.025%点眼液の近視の進行抑制に対する有効性が示されるとともに(7.R.1 参照)、安全性についても大きな問題は認められなかった(7.R.2 参照)。

以上より、本剤は近視の進行抑制に対して新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、012702LT 試験において、5~15 歳の調節麻痺下における両眼の他覚的等価球面度数が -1.0 D から -6.0 D の進行性の近視患者が対象とされていたことから、当該試験で対象とされなかった患者集団に対して本剤の投与が推奨されるのか説明した上で、本剤の効能・効果及び添付文書での注意喚起の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の点を踏まえると、012702LT 試験で対象とされた 5~15 歳以外の年齢であっても、本剤投与の必要がある患者が存在し、これらの患者に対して本剤の有効性は期待できると考えることから、年齢によって本剤の投与対象を限定する必要性は低いと考える。

- 近視は、6~8 歳頃に発症することが多いとされている一方で、16 歳以降においても近視が発症する症例が一定数認められ、青年期以降に発症した近視患者においても眼軸が伸長している症例があることが報告されていること (JAMA Ophthalmol 2022; 140: 162-9, Clin Exp Optom 2023; 106: 422-6)。
- 近視の進行が安定する時期は一般的に 10 歳代半ば頃とされている一方で、そのばらつきは大きく、一定の割合で成人でも進行が継続することが報告されていること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60: 184-203)。
- 012702LT 試験において、高年齢 (10~15 歳) において低年齢 (5~9 歳) と比較して本剤の有効性が減弱する傾向は認められていないこと (7.R.1 参照)。
- 012702LT 試験においては、5 歳未満の患者は組み入れられなかったものの、本薬 0.01~0.05%点眼液の海外臨床試験において、4 歳の近視患者に本薬 0.05%点眼液又は本薬 0.025%点眼液を投与したときに安全性上の懸念は報告されていないこと (Ophthalmology 2024; 131: 1011-20)。

他覚的等価球面度数について、本邦においては -0.5 D 以上が近視と定義されており (<https://www.myopiasociety.jp/member/guideline/> (最終確認日: 2024 年 9 月 12 日))、近視は網膜剥離、近視性黄斑症、緑内障等の視力障害を伴う重度の合併症のリスクファクターであることから、-0.5 D 以上の近視に対して治療介入を検討すべきであることが報告されていること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2021; 62: 1-5) に加え、012702LT 試験において、調節麻痺下の他覚的等価球面度数の区分によって有効性に明確な差異は認められていないこと (7.R.1 参照) を踏まえると、近視と診断された患者に対して本剤の投与は推奨できると考える。

また、近視の進行速度について、012702LT 試験においては、スクリーニング前 1 年以内の屈折検査で等価球面度数が 0.5 D 以上悪化した進行性の近視患者を対象としたものの、過去の近視進行の程度は将来の近視進行の程度を予測する明確な指標とはならず、進行程度によらず進行している近視に対して進行を抑制するための治療介入を行うことが推奨されていること (Eye 2024; 38: 450-4) を踏まえると、近視の進行速度によらず、本剤の投与は推奨できると考える。

一方、小児においては毛様体筋の緊張等により偽近視を生じることが知られており、近視の診断にあたっては、偽近視や弱視等の他の眼科疾患と鑑別することが重要であり、本剤の投与開始にあたっては、近視の診断が適切に行われ、治療対象として適当な患者であることが確認される必要があると考える。

以上より、本剤の効能・効果については、「近視の進行抑制」と設定した上で、添付文書において、以下の点を注意喚起することが適切と考える。

- 調節緊張により偽近視を呈していることがあるため、本剤の投与にあたっては、適切な調節の低減下で近視であることを診断すること。
- 弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないことを確認すること。

また、本剤の投与対象が適切に選択されるよう、関連学会と連携した上で、医療従事者向け資材の作成等の適正使用推進のための方策を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

近視患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（012702LT試験）において、本薬点眼液による近視の進行抑制に関する有効性は示され（7.R.1参照）、適切な注意喚起の下であれば、安全性についても許容可能と考えられること（7.R.2参照）から、本剤は近視の進行抑制に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考える。

申請者の説明等を踏まえると、効能・効果を「近視の進行抑制」と設定することに特に問題はないと考えるが、012702LT試験の対象患者（年齢、近視の程度等）については、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、臨床試験に組み入れられた患者の年齢及び近視の状態を参考に、投与対象を選択する旨を注意喚起する必要があると考える。また、本剤の適切な投与対象であることを確認するために、効能・効果に関連する注意の項において、本剤の投与対象選択にあたっての診断に関する内容、及び弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないことを確認することを注意喚起することが適切と考える。さらに、本剤の投与対象が適切に選択されるために、関連学会と連携した上で速やかに資材等を作成し、適正使用推進に係る方策を実施することは重要と考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 本剤の用法・用量について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（012702LT試験）における本薬点眼液の用法・用量の設定根拠及び申請用法・用量の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

012702LT試験の用法については、低濃度の本薬点眼液の海外臨床試験（*Ophthalmology* 2012; 119: 347-54、*Am J Ophthalmol* 2014; 157: 451-7）の結果等に基づき、1回1滴、1日1回点眼とし、本薬の薬理作用に起因する羞明等の影響を低減させるため、就寝前点眼とした。また、012702LT試験の用量については、以下の点を踏まえ、本薬濃度として0.01%及び0.025%を設定した。

- 近視患者を対象に、本薬 0.01～1%点眼液の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（*Ophthalmology* 2006; 113: 2285-91、*Ophthalmology* 2009; 116: 572-9等）等において、最低濃度である本薬0.01%で近視の進行抑制効果が認められたこと。

- 近視患者を対象に、本薬 0.01～0.05%点眼液の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験において、本薬 0.05%点眼液投与時までの安全性が確認されたものの、点眼 2 週後の羞明の発現率の増加や瞳孔径の増大が濃度依存的に認められ、0.05%と比較して 0.025%で安全性の懸念が低いと考えられたこと (Ophthalmology 2019; 126: 113-24)。
- 国内第 I 相試験 (012703LT 試験)において、本薬 0.025%点眼液を 1 日 1 回 12 カ月点眼したとき、安全性に問題は認められなかったこと。

その上で、012702LT 試験における以下の結果等から、本剤の本薬濃度は 0.025%とし、申請用法・用量は 1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前に点眼すると設定した。

- 主要評価項目である投与 24 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、プラセボ群に対する本薬 0.01%群及び本薬 0.025%群の優越性が検証され、本薬 0.025%群では本薬 0.01%群と比較して高い有効性を示す傾向が認められた (7.1.2 参照)。副次評価項目である投与 24 カ月後におけるベースラインからの眼軸長の変化量について、本薬濃度依存的に伸長が抑制される傾向が認められた (7.R.1 参照)。
- 投与 36 カ月後におけるベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、0.025%/0.025%群における P/P 群との群間差 [95%CI] は、0.56 [0.04, 1.08] であり、0.025%/0.025%群において P/P 群を上回る傾向が認められた一方で、0.01%/0.01%群では P/P 群と明確な差異は認められなかった (7.R.1 参照)。
- 治療 I 期において、本薬と因果関係ありと判断された有害事象は、本薬 0.01%群よりも本薬 0.025%群で発現割合が高かったものの、いずれも軽度又は中等度かつ非重篤であった。本薬と因果関係ありと判断された有害事象が認められた被験者の多くは本薬の継続投与後に軽快又は回復が認められたことから、両濃度ともに安全性に大きな懸念はないと考えられた (7.R.2.1 参照)。
- 本薬点眼中止後の近視の急激な進行について、治療 II 期において、プラセボに切り替えた後の調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量については、本薬 0.025%群で本薬 0.01%群と比較して大きい傾向が認められたものの、臨床上問題となる急激な近視の悪化は認められなかった (7.R.4.3 参照)。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能であり、本剤の本薬濃度を 0.025%とした上で、本剤の用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前に点眼する」と設定することに問題はないと考える。

7.R.4.2 本剤の投与期間について

申請者は、本剤の投与期間及び投与継続の必要性の判断について、以下のように説明した。

低濃度の本薬点眼液に関する公表文献等において、近視の進行抑制に対して無効例が存在することが示唆 (Ophthalmology 2012; 119: 347-54) されており、国内第 II/III 相試験 (012702LT 試験) においても、本薬 0.025%群で、投与 12 カ月時点における調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量がベースラインから -1.0D 以上悪化した被験者の割合は 16.7%、投与 24 カ月時点で -2.0D 以上悪化した被験者の割合は 13.8%であり、一部の患者で本剤が無効であった。したがって、本剤の投与後は定期的に検査を行い近視の進行状況を確認し、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与を継続しないよう、注意喚起を行う。

また、近視の進行抑制に係る治療の継続に関して、近視が 1.0 D 増加すると眼合併症の発症リスクが指数関数的に増加するため、近視による将来の眼合併症の発症リスクを低減するためには、近視の進行が安定化するまでは近視の進行抑制治療を継続することが望ましいと考えられていること（あたらしい眼科 2023; 40: 141-9）、及び本剤は近視の進行抑制効果を期待するものであり、近視の進行が安定化した患者に対する有効性は期待できないと考えることから、本剤の投与継続の必要性を判断する基準の一つとして近視の進行の安定化が挙げられる。一方、近視の進行が安定化する時期は、一般的に 10 歳代半ば頃とされているものの、個人差が大きく 20 歳代でも近視が進行する場合もあることが報告されていることから（Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60: M184-203）、本剤の中止時期を年齢や投与期間に基づき規定することは困難と考える。したがって、本剤投与後は定期的に検査を行い、近視の進行状況を確認しながら個々の患者ごとに投与継続の適否を判断することが適切であり、関連学会と連携した上で、本剤の投与終了時期を医師が適切に判断できるよう、参考となる情報を提供するための医療従事者向け資料等を作成する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能であり、本剤の投与後は定期的に検査を行い、近視の進行状況を確認し、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与を継続しないよう、注意喚起を行うことが適切と考える。

また、本剤の投与終了時期を医師が適切に判断するために参考となる情報については、関連学会と連携した上で速やかに資料等を作成し、適切に情報提供されることが重要と考える。

7.R.4.3 本剤投与中止による近視の進行について

本薬点眼液による治療中止後に、近視の進行速度が自然経過（未治療時）又は治療期間中に観察された進行速度を上回って急激に進行することが報告されていること（Ophthalmology 2006; 113: 2285-91、Ophthalmology 2009; 116: 572-9）、また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（012702LT 試験）において、投与 24 カ月以降のベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の傾きは、他の群と比較して特に 0.025%/P 群で悪化している傾向が認められていること（図 2）から、機構は、本剤投与中止後に近視が急激に進行する可能性及び当該現象が临床上問題となる可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

近視に対する治療中止後に近視が急激に進行する可能性については、少なくとも治療中止後 12 カ月間観察する必要がある（Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60: M132-60）ことを踏まえ、012702LT 試験の本剤投与中止後 12 カ月時点である、36 カ月時点での他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量に基づき検討した。

012702LT 試験において、投与 36 カ月後における投与 24 カ月後からの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量及び眼軸長の変化量は表 13 のとおりであり、P/P 群と比較して、本薬点眼液の投与を 24 カ月時点で中止した群（0.01%/P 群及び 0.025%/P 群）で変化量が大きくなる傾向が認められた。なお、投与 36 カ月後における調節麻痺下の他覚的等価球面度数が投与 24 カ月後と比較して 1.0 D 以上進行した被験者の割合は、P/P 群、0.01%/P 群及び 0.025%/P 群でそれぞれ 14.6%（6/41 例）、14.6%（6/41 例）及び 25.0%（10/40 例）であり、0.025%/P 群で他の投与群と比較して高い傾向が認められた。

表 13 投与 36 カ月後における投与 24 カ月からの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量 (012702LT 試験、治療Ⅱ期、FAS)

投与群	評価例数	投与 36 カ月後における投与 24 カ月からの変化量	
		調節麻痺下の他覚的等価球面度数 (D) ^{a)}	眼軸長 (mm) ^{a)}
P/P 群	41	-0.42 ± 0.48	0.22 ± 0.16
0.01%/P 群	41	-0.60 ± 0.42	0.30 ± 0.16
0.025%/P 群	40	-0.74 ± 0.44	0.32 ± 0.26

a) 平均値±標準偏差

本薬を近視の進行抑制で使用した場合、本薬をプラセボに切り替えた直後から、近視の進行速度はベースラインの等価球面度数の値が高いほど速くなる傾向があることが報告されていること (Front Pharmacol 2024; 15: 1343698) を踏まえ、本剤投与中止直後 (プラセボへの切替え直前) の等価球面度数及び眼軸長の値が本剤中止後の近視の進行速度に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えたことから、0.01%/P 群及び 0.025%/P 群における投与 24 カ月後の他覚的等価球面度数又は眼軸長のベースラインからの変化量と近似値となる、P/P 群におけるベースラインからの変化量が得られる時点を基点とし、P/P 群における基点から 12 カ月後までの変化量と各本薬点眼液/P 群の投与 24 カ月後から投与 36 カ月後までの変化量を比較することとした。その結果、0.01%/P 群及び 0.025%/P 群におけるベースラインから投与 24 カ月時点の他覚的等価球面度数の変化量と近い P/P 群におけるベースラインからの変化量が得られる時点 (基点) は、それぞれ 16 及び 12 カ月時点、ベースラインから投与 24 カ月時点の眼軸長の変化量と近似値となる P/P 群におけるベースラインからの変化量が得られる時点 (基点) は、それぞれ 20 及び 16 カ月時点であり、当該基点から 12 カ月後までの変化量は表 14 のとおりであった。0.01%/P 群及び 0.025%/P 群における基点から 12 カ月後までの変化量は、P/P 群における基点から 12 カ月後までの変化量と大きな差異はなく、急激な悪化とみられる傾向は認められなかった。

表 14 基点から 12 カ月後までの他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量 (012702LT 試験)

投与群	調節麻痺下の他覚的等価球面度数			眼軸長		
	評価時点 (カ月)		調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D) ^{b)}	評価時点 (カ月)		眼軸長の変化量 (mm) ^{b)}
	基点 ^{a)}	基点から 12 カ月後		基点 ^{a)}	基点から 12 カ月後	
0.01%/P 群	24	36	-0.60 ± 0.42	24	36	0.30 ± 0.16
P/P 群	16	28	-0.55 ± 0.42	20	32	0.26 ± 0.20
0.025%/P 群	24	36	-0.74 ± 0.44	24	36	0.32 ± 0.26
P/P 群	12	24	-0.68 ± 0.40	16	28	0.28 ± 0.17

a) 0.01%/P 群及び 0.025%/P 群においては投与 24 カ月後。P/P 群においては、本薬 0.01%/P 群又は本薬 0.025%/P 群における他覚的等価球面度数のベースラインから投与開始 24 カ月時点までの変化量と近い P/P 群におけるベースラインからの変化量が得られる時点

b) 平均値±標準偏差

また、投与 36 カ月時点におけるベースラインからの他覚的等価球面度数の変化量 (平均値±標準偏差) は、P/P 群で -2.04 ± 1.27 D、0.01%/P 群で -1.79 ± 0.91 D、0.025%/P 群で -1.71 ± 1.10 D、投与 36 カ月時点におけるベースラインからの眼軸長の変化量 (平均値±標準偏差) は、P/P 群で 0.96 ± 0.52 mm、0.01%/P 群で 0.89 ± 0.41 mm、0.025%/P 群で 0.83 ± 0.49 mm であり、本薬投与を 24 カ月時点で中止した群 (0.01%/P 群及び 0.025%/P 群) ではプラセボ継続群 (P/P 群) と比較して変化量が小さく、プラセボ継続群よりも近視が悪化する傾向は認められなかった。

以上より、012702LT 試験において、投与 36 カ月後における投与 24 カ月後からの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量及び眼軸長の変化量は、P/P 群と比較して、本薬投与を 24 カ月時点で中止した群 (0.01%/P 群及び 0.025%/P 群) で近視の進行の程度が大きくなる傾向が認められたものの、少なくとも本剤投与中止後 12 カ月時点で、近視の進行速度が未治療例 (P/P 群) よりも加速するような急激な近視の悪化は認められていない。したがって、本剤投与中止後の近視の進行が臨床的大きな問題となる可能

性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

012702LT 試験において、投与 36 カ月後における投与 24 カ月後からの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量及び眼軸長の変化量は、プラセボ継続群と比較して、本薬点眼液の投与を 24 カ月時点で中止した群で、本薬の濃度依存的に大きくなる傾向が認められたことを踏まえると、本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性はあると考える。また、申請者は、0.01%/P 群及び 0.025%/P 群における基点から 12 カ月後までの変化量と P/P 群における基点から 12 カ月後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量及び眼軸長の変化量を比較しているものの（表 14）、近視は年齢が低いほど進行が速いことが報告されており（Invest Ophthalmol Vis Sci 2023; 64: 7）、本薬点眼液群の基点と比較して P/P 群の基点の方が早い時点であることを踏まえると、当該比較から本薬点眼液の投与中止後の近視の進行の程度を評価することは適切ではないと考える。一方で、本薬点眼液の投与を 24 カ月時点で中止した群における投与 36 カ月時点（投与中止後 12 カ月時点）におけるベースラインからの他覚的等価球面度数の変化量は、プラセボ継続群（P/P 群）を上回る傾向は認められていないことから、本薬点眼液の投与中止後少なくとも 12 カ月以内は自然経過を上回る近視の進行が生じるリスクは示唆されておらず、本剤の投与中止後に近視の進行が臨床的大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性があることについては資材等を用いて情報提供を行うことが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤よりも高い濃度で本薬を含有する既承認製剤である眼軟膏剤及び点眼剤は、医療現場において豊富な使用実績があり、日本人に対する本薬点眼投与の安全性プロファイルは明らかになっていること、また、国内第 I 相試験及び国内第 II/III 相試験の結果等から製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと判断したことから、現時点で本剤の製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討結果並びに申請者の説明を踏まえ、近視患者に対する本剤の使用にあたり、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本剤の安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、近視患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合は、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の近視の進行抑制に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は近視の進行抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 8 日

申請品目

[販 売 名]	リジュセアミニ点眼液 0.025%
[一 般 名]	アトロピン硫酸塩水和物
[申 請 者]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 2 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、近視の進行抑制に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与に当たっては、特に羞明等の本薬の散瞳効果に伴う事象の発現について注意する必要があるものの、各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 羞明等の本薬の散瞳効果に伴う事象が発現した際の具体的な対策等について、医療現場に適切に情報提供されることが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、羞明等の本薬の散瞳効果に伴う事象が発現した際の対策等について、添付文書だけではなく、医療従事者向け資材及び患者向け資材にも記載した上で、適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤は近視の進行抑制に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

本剤の効能・効果について、「近視の進行抑制」と設定することに特に問題はないと考えるが、012702LT試験の対象患者(年齢、近視の程度等)を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の年齢及び近視の状態を参考に投与対象を選択する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、本剤の適切な投与対象であることを確認するために、本剤の投与対象選択にあたっての診断に関する内容、及び弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないことを確認することを注意喚起することが適切と判断した。さらに、申請者から提案があった、本剤の投与対象が適切に選択されるために、関連学会と連携した上で、適正使用推進に係る方策を実施することは重要と判断した。

専門協議では、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の投与が必要な患者を適切に選択するため、関連学会と連携した上で、診療ガイドライン等において適正使用推進に係る方策を提示することが重要である。
- 近視に対する管理や本剤の適正使用の観点から、本剤は近視の進行抑制を期待するものであり、近視が改善するものではないこと、及び日常生活において眼鏡等による視力の矯正が必要とされた患者に対して当該矯正が不要となるものではないことを医療現場において十分に理解することが重要である。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意]

- 適切な調節の低減下で近視と診断された患者に投与すること(調節緊張により偽近視を呈していることがある)。また弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないことを確認すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(年齢、近視の状態等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.4 用法・用量について

1.4.1 本剤の用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.1 本剤の用法・用量について」における検討を踏まえ、本剤の本薬濃度を0.025%とした上で、本剤の用法・用量を「1回1滴、1日1回就寝前に点眼する」と設定することに問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4.2 本剤の投与期間について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.2 本剤の投与期間について」における検討を踏まえ、本剤の投与後は定期的に検査を行い、近視の進行状況を確認し、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないよう、注意喚起を行うことが適切と判断した。また、申請者から提案があった、本剤の投与終了時期を医師が適切に判断するために参考となる情報については、関連学会と連携した上で、適切に情報提供されることが重要と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量に関連する注意]

定期的に検査を行い近視の進行状況を確認すること。本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

1.4.3 本剤投与中止による近視の進行について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.3 本剤投与中止による近視の進行について」における検討を踏まえ、本剤の投与中止後に近視の進行が臨床上大きな問題となる可能性は低いことから、本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性があることについては資材等を用いて情報提供を行うことが適切と判断した。

専門協議では、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性があることについては資材等を用いて情報提供を行うとともに、本剤投与終了後も定期的に屈折検査又は眼軸長の測定を行うことが適切である旨を情報提供することが適切である。

以上を踏まえ、本剤の投与中止後に近視が急激に進行する可能性があることに加え、本剤投与終了後も定期的に屈折検査又は眼軸長の測定を行うことが適切である旨を資材等において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」における検討を踏まえ、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本剤の安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、近視患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合は、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
5	表 3 (36 週目、1%)	雄 8、雌 7	雄 7、雌 8
18	27	当該事象は管理可能	当該事象のリスクは管理可能

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新剤形医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

近視の進行抑制

[用法・用量]

通常、1 回 1 滴、1 日 1 回就寝前に点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
0.01%/0.01%群	—	012702LT 試験において、治療Ⅰ期に本薬0.01%点眼液を点眼し、治療Ⅱ期に本薬0.01%点眼液を点眼した群
0.01%/P 群	—	012702LT 試験において、治療Ⅰ期に本薬0.01%点眼液を点眼し、治療Ⅱ期にプラセボ点眼液を点眼した群
0.025%/0.025%群	—	012702LT 試験において、治療Ⅰ期に本薬0.025%点眼液を点眼し、治療Ⅱ期に本薬0.025%点眼液を点眼した群
0.025%/P 群	—	012702LT 試験において、治療Ⅰ期に本薬0.025%点眼液を点眼し、治療Ⅱ期にプラセボ点眼液を点眼した群
AUC _{0-60min}	Area under the plasma concentration-time curve zero to 60 minutes	投与後 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve zero to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LLC-PK1 細胞	Lewis lung cancer porcine kidney 1 epithelial cells	ブタ腎臓近位尿管由来上皮細胞
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
MF	Master file	原薬等登録原簿

略語	英語	日本語
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
OC	Observed case	観察例
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
P/P 群	—	012702LT 試験において、治療 I 期にプラセボ点眼液を点眼し、治療 II 期にプラセボ点眼液を点眼した群
P/0.01%群	—	012702LT 試験において、治療 I 期にプラセボ点眼液を点眼し、治療 II 期に本薬 0.01%点眼液を点眼した群
P/0.025%群	—	012702LT 試験において、治療 I 期にプラセボ点眼液点眼液を点眼し、治療 II 期に本薬 0.025%を点眼した群
(Q)SAR	(Quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
QOL	Quality of life	生活の質
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	リジュセアミニ点眼液 0.025%
本薬	—	アトロピン硫酸塩水和物